

Синтез новых производных пиридазин-3(2H)-она

Черкалин М.С.,* Колобов А.В.

Ярославский государственный технический университет, Московский пр-т, Ярославль.
Факс: (4852) 44-12-79; тел: (4852) 48-00-75; E-mail: cherkalinms@ystu.ru

Рассмотрены методы синтеза новых производных пиридазин-3(2H)-она, в том числе, содержащих стероидный фрагмент.

Введение

В настоящее время разработано большое количество лекарственных субстанций на основе пиридазин-3(2H)-онов, находящиеся на различных стадиях клинических и доклинических испытаний. Многие из них проявляют выраженную фармакологическую активность: антивирусную, кардиотоническую, седативную, антибактериальную, анальгетическую, жаропонижающую. Таким образом, синтез новых производных содержащих в своей структуре пиридазиноновый фрагмент, представляется перспективным направлением в области поиска новых биологически активных веществ.

Результаты и обсуждение

Предметом наших исследований стали производные пиридазинона, содержащие гидроксильную группу, как правило не позволяющую провести селективно реакции N-алкилирования пиридазинонового фрагмента. Так, при взаимодействии пиридазинона **1** с алкилирующими агентами наблюдалось замещение как по гидроксильной группе, так и по атому азота пиридазинонового цикла. Для осуществления селективного N-алкилирования была предложена следующая схема (схема 1).

Ее реализация, благодаря защите гидроксильной группы позволила избежать образования продуктов O-алкилирования при использовании в качестве алкилирующих агентов фенацилгалогенидов, бензилгалогенидов и галогенацетамидов. Лучшие выходы были получены при использовании галогенацетамидов. В продуктах N-алкилирования пиридазинонов наблюдается появление в ^1H ЯМР спектре сигналов отвечающих протону гидроксильной группы. Наблюдаемое при этом снижение интенсивности сигнала алифатических протонов ацильной защиты предполагает частичное протекание реакции гидролиза. Взаимодействие продукта с водной щелочью при умеренном нагревании привело к получению продукта **5**.

Сокращение времени реакции и использование осушенного растворителя позволяет избежать протекание реакции гидролиза.

Для отработки условий получения стероидных структур, содержащих фрагмент пиридазина мы использовали в качестве модельных объектов

циклопентанон и циклогексанон. На основе указанных соединений были получены приведенные на схеме 2 2,5,6,7-тетрагидроциклопента[с]пиридазин-3-он, 5,6,7,8-тетрагидроцинолин-3(2H)-он и их производные (схема 2).

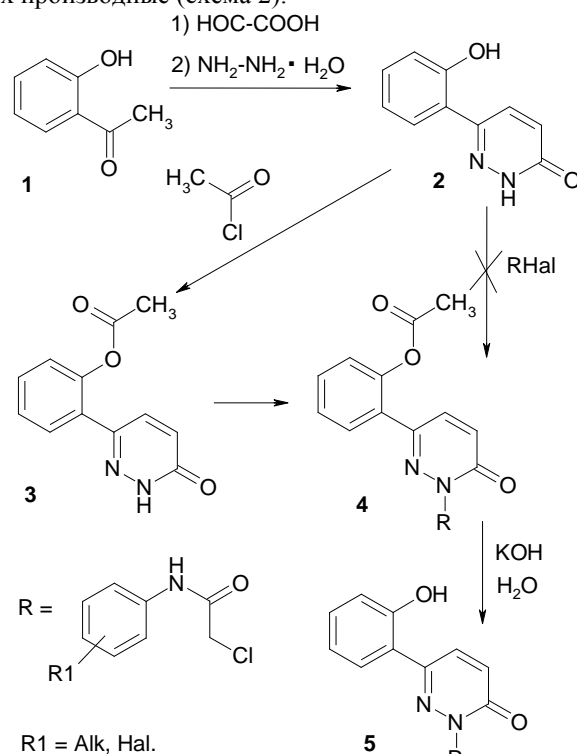


Схема 1. Синтез производных 6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-3(2H)-она.

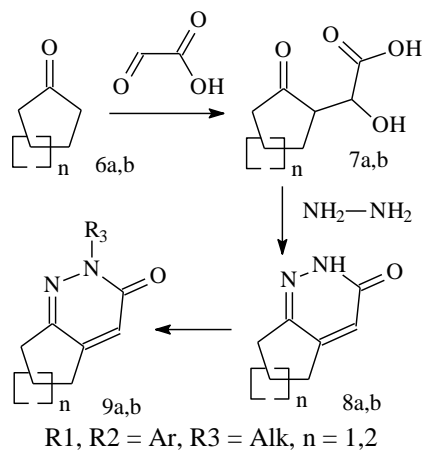


Схема 2

Методики отработанные для этих соединений были использованы для синтеза стероидных соединений содержащих пиридазиновый фрагмент. На схеме 3 представлен синтез на основе эстрона. Указанный пиридазин стероид является структурным аналогом полученного нами ранее 6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-3(2H)-она. Методики синтеза продуктов N-алкилирования в дальнейшем мы предполагаем использовать для получения новых замещенных пиридазинстероидов по схеме, аналогичной схеме 1.

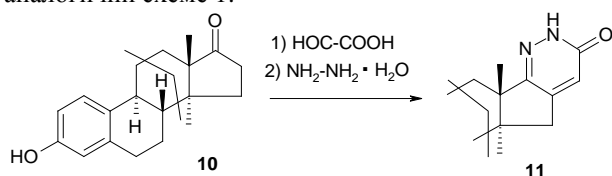


Схема 3. Синтез стероидов содержащих пиридазиновый фрагмент

Для изучения химических свойств и проведения биоскрининговых исследований нами была предпринята попытка получения структурных аналогов пиридазинов – 1,3,4-оксадиазинов. Биологическая активность этих гетероциклов упоминается в ряде статей^{2,3,4}. Для получения указанных соединений нами была предложена реакция представленная на схеме 4.

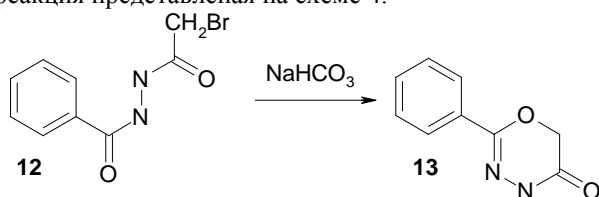


Схема 4. Схема синтеза 2-фенил-1,3,4-оксадиазина

Для доказательства структура **13** в литературе приводятся данные ИК- и ЯМР ¹H спектроскопии. Однако эти данные нам представляются не достаточными. Можно предположить протекание реакции внутримолекулярного N-алкилирования с образованием 4х-членного цикла (рисунок 1).

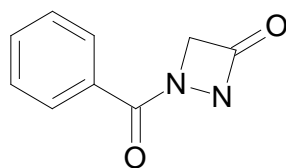


Рис. 1. Альтернативная структура N-алкилирования.

Экспериментальная часть

ИК-спектры суспензий анализируемых соединений в вазелиновом масле записывали на спектрофотометре «Specord-71 UR-20»

Спектры ¹H ЯМР 5% растворов анализируемых соединений в DMSO-d₆ с внутренним стандартом ТМС записывали на приборе «Bruker MSL-300»

Спектры электронной ионизации записывали на приборе GC/MS Perkin-Elmer «Clarus 500», колонка газового хроматографа – капилляр Elite 5MS, длина 30 метров, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм.

Соединение **2** синтезировали по методике¹. Общие методики и примеры отдельных синтезов представлены ниже.

2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил ацетат (**3**)

К 6-(2-гидроксифенил)пиридазин-3(2H)-ну (8,7 г, 46,2 ммоль) приливали пиридин (45 мл) и добавляли хлористый ацетил (4,27 мл, 60,1 ммоль), поддерживая температуру 0-5 °С. Полученную смесь нагревали и выдерживали при температуре 55 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 10-20 °С и выливали в смесь льда (360 г) и соляной кислоты (4,98 мл, 60,1 ммоль) при перемешивании. При этом происходит плавное выпадение белого кристаллического осадка. Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой. Выход – 86 % Т_{пл} = 173-176 °С.

2-(6-оксо-1-(2-оксо-2-(фениламин)этил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил)фенил ацетат (**4**). Выход – 68 %, Т_{пл} 183-185 °С. ¹H ЯМР, δ, мд: 2.20 (3H, с), 4.94 (2H, с), 6.98 - 7.15 (2H, м), 7.19 - 7.36 (3H, м), 7.41 (1H, т, J = 8.1 Гц), 7.45 – 7.68 (4H, м), 7.72 (1H, д, J = 9.5 Гц), 10.35 (1H уш., с).

2,5,6,7-Тетрагидроциклопента[с]пиридазин-3-он (**8a**). К раствору 3,4 г (0,041 моль) циклопентанона в 4 мл уксусной кислоты прибавляли 7,5 г (0,041 моль) 40%-водного раствора глиоксальной кислоты, нагревали и выдерживали при Т 90 °С 4 ч. Прибавляли водный раствора аммиак до щелочной среды. Непрореагировавший циклопентанон экстрагировали 20 мл этилацетата. К раствору аммонийной соли добавляли 4 мл 30%-водного раствора гидразина и выдерживали при Т 95 °С 1 ч. Реакционную смесь охлаждали. Осадок промывали 50 мл воды. Выход 55 %, Т_{пл} 205-207 °С (197-199 °С [3]). ¹H ЯМР, δ, мд: 1.89-2.06 (2H, м), 2.67 (2H, т, J = 7.5 Гц), 2.75 (2H, т, J = 8.1 Гц) 6.61 (1H, с), 12.46 (1H, с).

5,6,7,8-Тетрагидроциннолин-3(2H)-он (**8b**) получали аналогично **8a**. Выход – 40 %, Т_{пл} 183-185 °С (192-194 °С [3]). ¹H ЯМР, δ, мд: 1.59-1.83 (4H, м), 2.56-2.74 (4H, м), 6.51 (1H, с), 12.58 (1H, с).

Общий метод синтеза соединений **9a,b**. К раствору соответствующего пиридазинона (1,332 ммоль) в 3 мл ДМФА прибавляли алкилгалогенид (1,398 ммоль) и карбонат калия (1,731 ммоль). Смесь нагревали при температуре 80 °С в течении 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой (12 мл). Выпавший осадок фильтровали, сушили и перекристализовывали из этанола.

(3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридазин-2-ил)уксусная кислота (**9a**). Выход 34 %, Т_{пл} 230-233 °С. ¹H ЯМР, δ, мд: 1.97-2.07 (2H, м), 2.73 (4H, т, J = 7.3 Гц), 2.81(2H, т, J = 7.3 Гц), 4.65 (2H, с), 6.72 (1H, с), 12.80 (1H, уш. с).

N-(3,5-дифторфенил)-2-(3-оксо-5,6,7,8-тетрагидроциннолин-2(3H)-ил)ацетамид (**9b**). Выход 31 %, Т_{пл} 192 - 193 °С. ¹H ЯМР, δ, мд: 1.66 - 1.78 (4H, м), 2.62 – 2.72 (4H, м), 4.83 (2H, с), 6.69 (1H, с), 6.92 (1H, т, J = 9.4), 7.28 (2H, д, J = 7.8 Гц), 10.68 (1H, с).

Соединение **11**. К раствору 250 мг эстрона в 3 мл уксусной кислоты прибавляли 0,27 г (2,6 ммоль)

глиоксалевой кислоты в виде моногидрата и нагревали смесь в течение 2 часов при $t = 90-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную массу охлаждали, добавляли 15 мл воды, при этом выпадает осадок, и при охлаждении вносили избыток аммиака, доводя pH смеси до ~ 8 . Нерастворимый осадок отфильтровывали. К фильтрату прибавили 0,5 мл водного 30% гидразин-гидрата и нагревали смесь при $t = 90-100^{\circ}\text{C}$ еще 2 часа. Реакционную смесь охлаждали. Через сутки выпавший осадок отфильтровывали. Выход 60 мг.

6-Фенил-1,3,4-оксадиазин (13). К раствору N'-(2-бромацетил)бензогидразид (1 г, 3,89 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавляют гидрокарбонат натрия (0,653 г, 7,78 ммоль) и нагревали с обратным холодильником при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. После 6 часов смесь охлаждали и выливали в 40 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали.

Выход – 3 г. ^1H ЯМР, δ , мд: 4.75 (2H, c), 7.45 (3H, т, J = 8.7 Гц), 6.78 (2H, д, J = 9.2 Гц), 11.1 (1H, c). MS: m/z = 176 (M⁺), 118, 105, 91, 77.

Библиографический список

- 1 Coates, W. J.; McKillop, A. // *Synthesis*. **1993**. Т. 3. С. 334.
- 2 F. Mazouz, L. Lebreton, R. Milcent, C. Burstaine // *Eur. J. Med. Chem.* **1988** Т 23, С. 441.
- 3 Synthesis and Biological Screening of 2-Substituted 5,6-Dihydro-5-oxo-4H-1,3,4-oxadiazine-4-propanenitriles and of Their Intermediates // *Helvetica Chemical Acta*. **2002** Т 85, С. 559.
- 4 Shao-Yong Ke, Xu-Hong Qian, Feng-Yi Liu, Ni Wang, Qing Yang, Zhong Li // *Eur. J. Med. Chem.* **2009** Т 44, С. 2113.